THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André CHAMPION

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE L'ISOBROMYL

(αMONOBROMISOVALÉRYLURÉE)

Président : M. CHAUFFARD, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie de périmentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, GOSSET, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE Henri	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CHAUFFARD

Commandeur de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

ET DANS LES LABORATOIRES

Monsieur le Professeur LEGUEU

Officier de la Légion d'honneur

Chirurgien de l'Hôpital Necker

Monsieur le Dr MAUCLAIRE

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié

Monsieur le Dr Henri CLAUDE

Officier de la Légion d'honneur

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Monsieur le Dr POTOCKI

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Médecin accoucheur des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Dr WEILL-HALLÉ

Chevalier de la Légion d'honneur

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Dr G. STODEL

Chevalier de la Légion d'honneur

Maître de conférences

Médecin de la Sorbonne

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE L'ISOBROMYL

(αMONOBROMISOVALÉRYLUREE)

INTRODUCTION

Depuis que les progrès de la chimie organique de synthèse ont orienté les travaux des chercheurs vers la thérapeutique, de nombreux médicaments hypnotiques ont été tour à tour proposés aux médecins. Pendant longtemps, la médecine avait été assez désarmée en face de l'insomnie ; le chloral, l'opium, la morphine étaient les seuls agents dont disposait l'arsenal thérapeutique pour procurer le sommeil aux malades.

Puis, apparurent toute une série de dérivés, aux noms chimiques plus ou moins compliqués(diéthylsulfone — diéthylméthane, méthyl et éthylmétane, etc.), qui procurent le sommeil, mais non sans quelques inconvénients tels que : réveil pénible, sensation de lourdeur, de malaise et parfois enfin de troubles gastriques ou gastro-intestinaux. Ajoutons que ces hypnotiques n'étaient pas dépourvus de propriétés

toxiques et que l'on observait souvent qu'à des doses faibles, mais souvent répétées, ils produisaient des phénomènes d'intolérance et même d'intoxication chronique.

Il était donc nécessaire de continuer les recherches et de perfectionner la technique pour mettre à la disposition du thérapeute des produits actifs, non seulement inoffensifs en eux-mêmes, mais inoffensifs par leurs produits de décomposition à l'intérieur de l'organisme.

C'est à ce point de vue que en particulier la monobromisovalérylurée (Isobromyl) marque un progrès réel dans la thérapeutique.

Bien que produit de synthèse, au lieu d'être un des composés sortis tout entiers du laboratoire du chimiste, les éléments constitutifs de l'Isobromyl s'apparentent au contraire étroitement aux principes actifs naturels tels qu'ils existent dans les végétaux ou les animaux.

La base de l'Isobromyl est, en effet, l'acide valérianique, corps agissant de la racine de valériane et dont les propriétés antispasmodiques et calmantes ont été mises en évidence par tous les thérapeutes.

A cet acide sont combinés : d'une part le brome, un des éléments très répandus dans la nature puisqu'il est un constituant important de l'eau de mer ; d'autre part l'urée, composé existant normalement dans l'organisme humain et qui joint à une action élective sur certaines cellules nerveuses, la propriété d'être éliminé sans aucune espèce de dommage pour le rein.

Grâce à sa composition, ainsi que l'ont montré, de nombreuses expériences physiologiques, l'Isobromyl est, non seulement aux doses thérapeutiques, mais avec une marge très considérable, dépourvu d'action nocive sur l'organisme.

L'objet de ce travail est une contribution à l'étude de ce corps. Nous nous proposons, dans les paragraphes successifs, d'étudier :

1° Sa composition chimique ;

2° D'en faire l'étude physiologique en montrant son action sur les différents appareils de l'organisme. Nous nous servirons des expériences déjà publiées en y ajoutant un certain nombre d'expériences personnelles faites et sur les souris et sur les lapins ;

3° Sa dose toxique ;

4° L'exposé, en un résumé rapide, des résultats obtenus par la monobromisovalérylurée en thérapeutique.

Ce travail a été fait au laboratoire de recherches des laboratoires Clin. Nous sommes heureux de pouvoir remercier MM. Comar d'avoir bien voulu nous en ouvrir les portes, et de nous avoir donné l'hospitalité.

Avant d'exposer le résultat de nos recherches, qu'il nous soit permis d'adresser à nos Maîtres dans les hôpitaux et dans les laboratoires l'expression de toute notre reconnaissance :

A M. le professeur Chauffard, dans le service duquel nous avons eu la joie de passer tout le temps de notre stage médical et qui veut bien nous faire

le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A M. le professeur Legueu, dont l'enseignement nous a été si précieux.

A M. le professeur agrégé Mauclaire, chirurgien de la Charité, que nous prions de croire à notre gratitude et à notre dévouement.

A M. le professeur agrégé Henri Claude, médecin de l'hôpital Saint-Antoine, auprès duquel nous avons toujours trouvé un accueil bienveillant.

A M. le professeur agrégé Potocki, qui nous a enseigné l'art de l'obstétrique.

A M. le Dr Weill Hallé, médecin des Hôpitaux, qui, pendant le long séjour que nous avons fait dans son service, nous a toujours prodigué ses conseils et son enseignement.

A M. le Dr Stodel, Maître de conférences à la Sorbonne, qui a bien voulu nous initier à la vie de laboratoire et qui n'a cessé de nous faire profiter de son expérience.

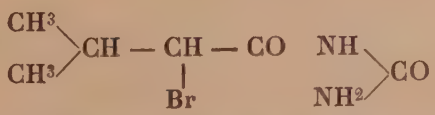
ÉTUDE CHIMIQUE

Les produits chimiques de synthèse dérivés de l'acide valérianique, sont actuellement très nombreux. Aux sels de cet acide, utilisés depuis longtemps comme médicaments, tels le valérianate d'ammoniaque et le valérianate de zinc, sont venus s'ajouter des composés de structures beaucoup plus compliquées et dans lesquels on a cherché à renforcer l'action propre de l'acide valérianique par celle d'éléments minéraux, de radicaux organiques possédant des propriétés synergiques à celles de ce médicament.

C'est à cet ordre de composés qu'appartient la monobromisovalérylurée (Isobromyl).

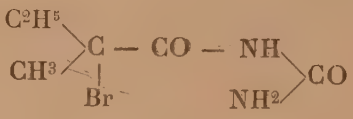
Formule de constitution. — La monobromisovalérylurée peut être envisagée comme résultant du remplacement dans l'urée d'un atome d'hydrogène par le reste de l'acide isovalérianique bromé en α.

La formule suivante rend compte de cette constitution :



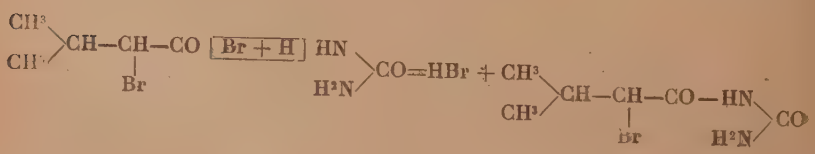
Toutefois doit-on ajouter que cette formule est

théorique, car en réalité l'Isobromyl est obtenu en partant de l'acide valérianique optiquement actif, de même nature par conséquent que celui que l'on retire de la racine de valériane, et qui doit son action sur la lumière polarisée à la présence d'acide méthyléthylacétique, un des quatre isomères de l'acide valérianique. En tenant compte de cette particularité, on peut assigner aussi à l'Isobromyl la formule :



isomère de la précédente, mais contenant un carbone dissymétrique et par suite répondant à un corps actif sur la lumière polarisée. En réalité donc, l'Isobromyl, sans perdre son individualité chimique et tout comme l'acide valérianique dont il dérive, renferme ces deux isomères.

Préparation. — On prépare l'Isobromyl en faisant réagir sur les proportions moléculaires le bromure de valérianyle bromé sur l'urée. La copulation se fait très facilement avec départ du brome fixé sur le carbone terminal, et d'un atome d'hydrogène provenant de l'urée, ces deux éléments étant obtenus à l'état d'acide bromhydrique. La réaction est représentée par l'équation suivante :



Propriétés physiques. — L'Isobromyl est un corps cristallisé en aiguilles blanches.

Il fond à l'état chimiquement pur à 154 degrés.

Il est soluble dans l'eau chaude, très soluble dans l'alcool, l'éther, les alcalis dilués.

Ce composé est inodore et presque insipide.

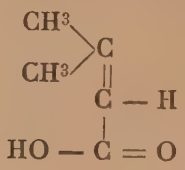
Propriétés chimiques. — L'Isobromyl renferme le brome à l'état latent ou dissimulé et par suite, sa solution aqueuse ou alcoolique traitée par le nitrate d'argent ne donne lieu à aucun précipité.

Pour caractériser le brome, il faut fondre l'Isobromyl avec un mélange de carbonate de soude et de nitrate de potasse. Le produit de la fusion est repris par de l'acide nitrique dilué. La solution ainsi obtenue, traitée par le nitrate d'argent, donne un précipité insoluble de bromure d'argent. Cette réaction peut servir au dosage du brome par pesée du bromure d'argent fourni aux dépens d'un poids connu d'Isobromyl. L'Isobromyl en solution alcoolique, traité à l'ébullition pendant plusieurs heures, par l'éthylate de sodium, est décomposé avec formation d'acide diméthyl acrylique.

$$\begin{matrix} CH^3 \\ \\ CH^3 \end{matrix} \!\!\rangle C = CH - CO.OH$$

La comparaison de la formule de l'Isobromyl et de celle de l'acide diméthylacrylique, montre que le second ne saurait dériver du premier que grâce à la présence du brome en position α, le départ de la

molécule de brome créant une liaison éthylénique caractéristique de l'acide acrylique :



L'Isobromyl traité par l'hypobromite de soude dégage de l'azote provenant de la décomposition de l'urée. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, en acidifiant le liquide et en chassant le brome par ébullition, on perçoit l'odeur d'acide valérianique (inédit). Cette réaction permet de caractériser qualitativement l'Isobromyl.

ACTION PHYSIOLOGIQUE

Sur la respiration

Tous les auteurs qui ont étudié la monobromisovalérylurée, ont montré que ce corps, donné même à des doses considérables, n'avait pas d'action nette sur la respiration, tout au plus amène-t-il une légère diminution dans le nombre des mouvements respiratoires, mais cette diminution est compensée par l'augmentation de l'amplitude de ces mouvements.

Fait que nous mettons également en évidence au cours des expériences faites sur le lapin, que nous rapportons plus loin.

Tant que l'on n'arrive pas à la dose mortelle (1 gr. par kgr.), la respiration ne semble pas influencée d'autre manière ; quand on emploie cette dose mortelle, la respiration diminue et de fréquence et d'amplitude. Et ce, jusqu'à la mort qui survient sans que l'animal ne présente de phénomènes d'asphyxie avec les grandes inspirations forcées que l'on observe toujours dans ce cas.

Sur l'appareil circulatoire

Dans la littérature, nous trouvons bien que l'action de la bromisovalérylurée est à peu près nulle sur la circulation mais nous n'avons pas trouvé de protocole précis d'expérience et nous avons cherché l'action de ce corps sur la pression artérielle. Nous nous sommes adressé au lapin et avons mesuré la pression artérielle dans la carotide, en l'enregistrant à l'aide du cylindre de Morat ; nous avons pu constater que, même en employant des doses considérables qui ont été jusqu'à 1 gramme d'Isobromyl pour un lapin de 2 kgr. 530, nous n'avons pas obtenu de variation appréciable de la pression artérielle, sur les tracés que nous avons pris (pl. I et II).

Au cours d'expériences sur la souris (p. 27 à 33), nous avons vu (expérience p. 31) qu'aux doses mortelles apparaissent des phénomènes très nets de vaso-dilatation des vaisseaux périphériques se traduisant par une coloration rouge assez intense des oreilles, du museau et des pattes.

Sur le tube digestif

Ce médicament est parfaitement toléré par l'estomac ; chez tous les animaux en expérience, on n'a jamais observé de vomissements et les autopsies n'ont jamais montré d'altération ni macroscopique,

ni microscopique, du tube digestif. Les muqueuses stomacales et intestinales se sont toujours montrées parfaitement intactes.

Dans les applications chez l'homme, du reste, jamais, aux doses thérapeutiques et même à des doses plus considérables (jusqu'à 7 gr. pris une fois par erreur), on n'a observé d'intolérance sur l'appareil urinaire.

Au cours des expériences sur les animaux, pas plus aux doses faibles qu'aux doses fortes, ni aux doses mortelles, on n'a pu mettre en évidence d'action sur l'épithélium rénal qui se révèle toujours à l'autopsie dans son intégralité histologique ; ceci s'explique facilement par le fait qu'aucun des produits de décomposition de l'Isobromyl n'est irritant.

Sur le système nerveux

Chez tous les animaux : souris, lapins, chiens, l'Isobromyl exerce une action hypnotique. Il provoque un sommeil profond qui, nous l'avons vu plus haut, n'a aucune influence fâcheuse.

Chez ces animaux, comme le mettent en évidence les expériences, au moins pour la souris et pour le lapin, le sommeil s'installe très rapidement. On voit même que, pour des doses considérables, le sommeil est instantané. Dans les expériences faites sur le lapin auquel nous faisons ingérer l'Isobromyl à l'aide de la sonde œsophagienne, l'animal commençait à

dormir avant que toute la dose que nous nous proposions d'expérimenter soit complètement introduite à l'intérieur de l'estomac.

Chez l'homme, l'expérience a montré qu'aux doses de 30 à 60 centigrammes par jour, l'Isobromyl détermine le sommeil au bout de cinq à vingt-cinq minutes, l'action hypnotique dure de trois à cinq heures. Au cours de ce sommeil, on n'a jamais observé aucun phénomène ou action accessoire ni du côté du tube digestif, ni du côté de la circulation ou du système nerveux central ; le médicament est toujours bien toléré même chez les gastralgiques et chez les cardiaques. Le sommeil est parfaitement calme, la respiration est profonde et régulière et jamais, même après un usage prolongé, l'Isobromyl ne détermine d'accoutumance. L'action cumulative, si fréquemment observée à la suite de l'administration d'un grand nombre d'hypnotiques usuels, ne se produit point sous l'influence de la monobromisovalérylurée ; il est vraisemblable que ce fait s'explique par la prompte décomposition de ce médicament dans l'organisme, sa rapide élimination, l'absence de produits toxiques dans sa désagrégation. L'action sédative et antispasmodique de l'Isobromyl font que, dans un très grand nombre de cas, le calme étant rendu à l'organisme, on voit le sommeil se prolonger au delà de l'action du médicament et au sommeil provoqué succède le sommeil naturel. Cependant, étant donnée la faible toxicité de l'Isobromyl, on peut toujours provoquer, dans le cas où le sommeil naturel ferait défaut, une

autre période de sommeil à l'aide d'une seconde dose produisant alors en effet semblable à la première.

Le réveil n'est jamais pénible et ne présente pas les inconvénients dus si fréquemment à de nombreux hypnotiques et tels que la sensation de lourdeur dans la tête, de malaise général, de gêne dans les membres. Par ailleurs, nous avons vu plus haut que l'élimination de l'Isobromyl était rapide et, au cours de cette élimination, on n'a jamais trouvé d'action réductrice dans le rein.

Sur la température

L'Isobromyl a sur la température une action des plus nettes, il la fait baisser, pas aux doses faibles, de façon importante aux doses fortes.

Au cours des expériences, dont on peut se rendre facilement compte par la série des graphiques de la température que nous reproduisons ici, nous voyons que sur la figure (1) une dose de 10 centigrammes d'Isobromyl amène une chute qui est seulement de 4/10e de degré.

25 cgrs	amènent une chute	de	1 degré
50 cgrs	—	—	6/10e de degré
1 gr.	amène	—	2 degrés
2 grs.	amènent	—	3° 1/2

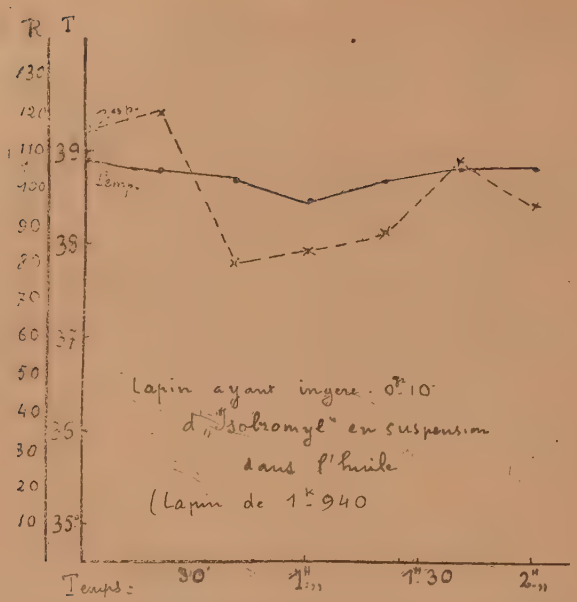


Fig. 1. — Action de l'Isobromyl sur la température et la respiration.

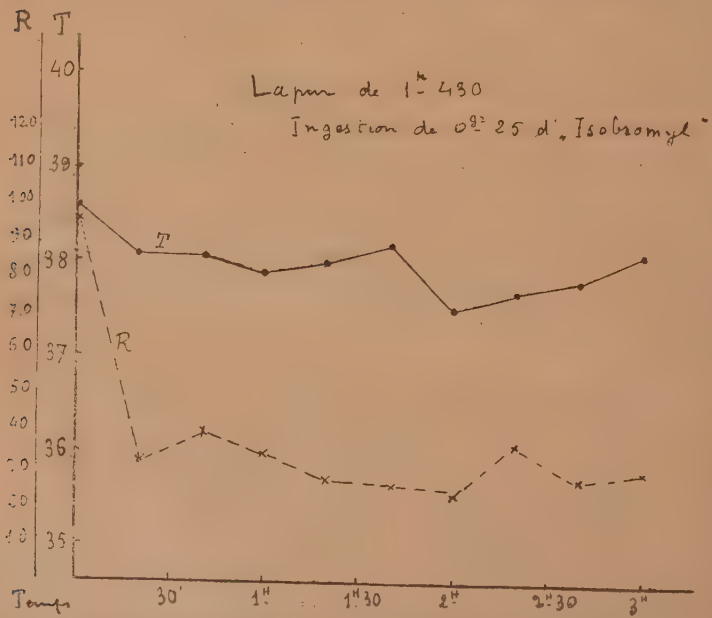


Fig. 2. — Action de l'Isobromyl sur la température et la respiration.

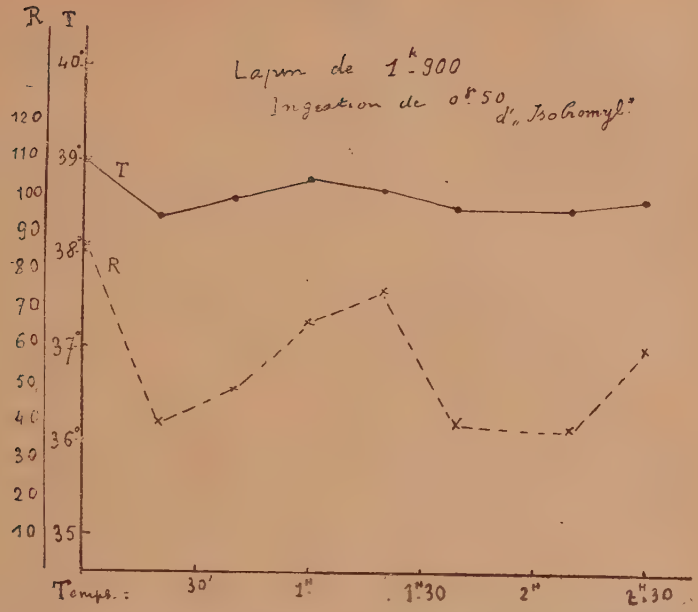


Fig. 3. — Action de l'Isobromyl sur la température et la respiration.

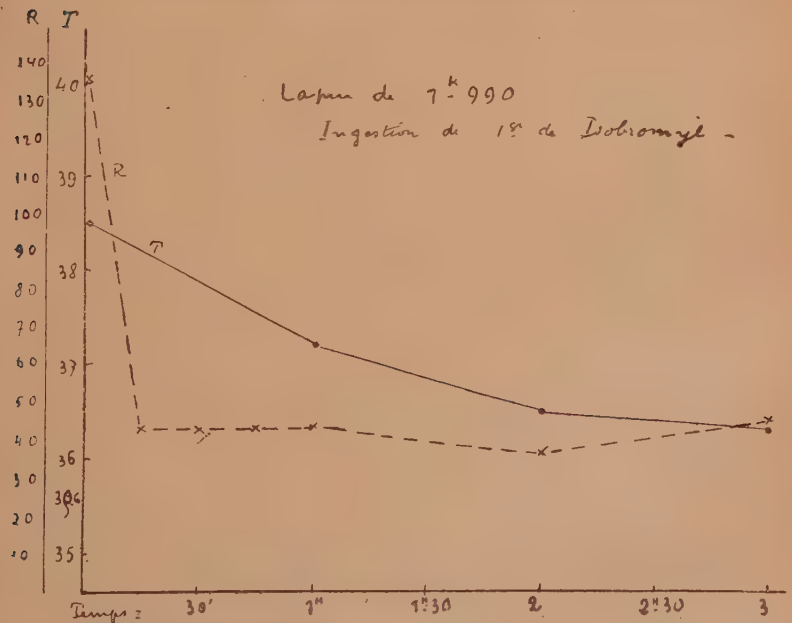


Fig. 4. — Action de l'Isobromyl sur la température et la respiration.

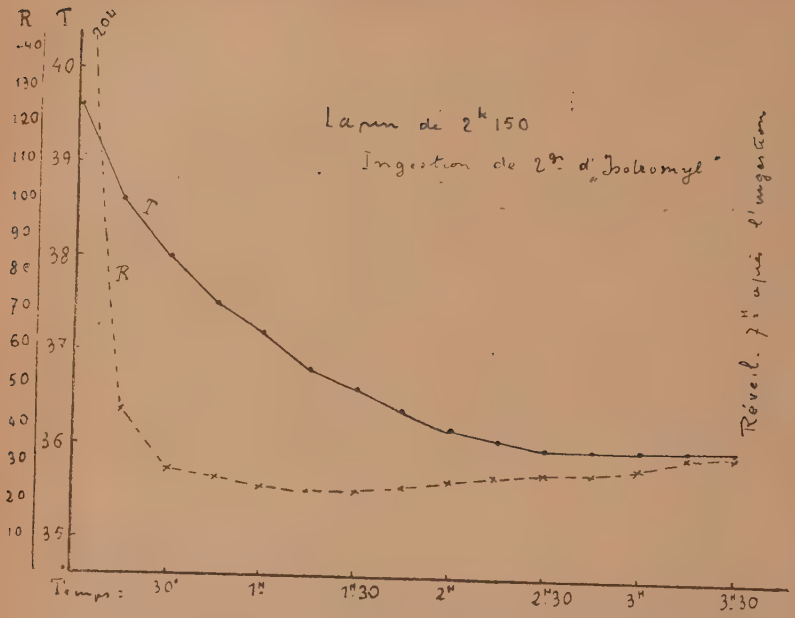


Fig. 5. — Action de l'Isobromyl sur la température et la respiration.

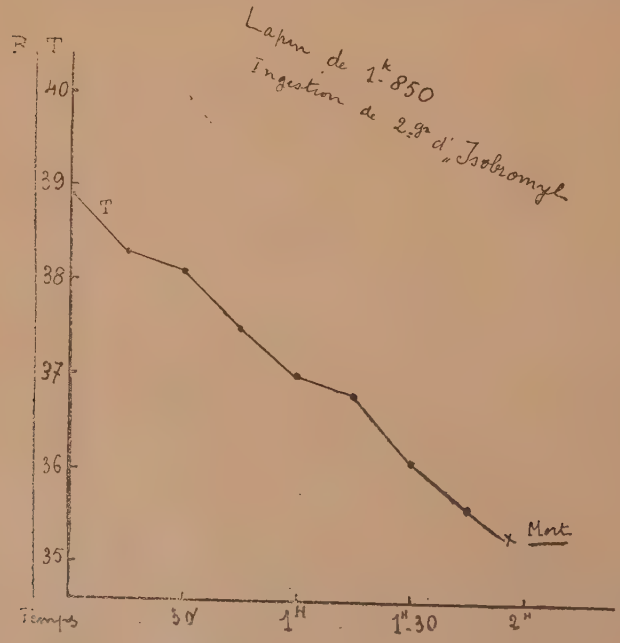


Fig. 6. — Action de l'Isobromyl sur la température.

Toxicité

Nous nous sommes efforcés de déterminer la dose mortelle en nous adressant à des souris et à des lapins. Nous avons employé des solutions de concentrations différentes en nous servant comme solvant de l'huile, étant donnée la faible solubilité de l'Isobromyl dans l'eau.

Nos expériences, qui sont exactement comparables chez la souris et chez le lapin, mettent en évidence la toxicité vraiment très faible de ce médicament.

Chez la souris nous avons fait des injections sous-cutanées avec des solutions d'Isobromyl à 1 o/o dans l'huile. Pour les détails des expériences, nous renvoyons au chapitre dans lequel nous avons groupé tous nos principaux protocoles.

Nous avons injecté successivement: o cmc. 5, 1 centimètre cube, 1 cmc. 5, 2 centimètres cubes, 2 cmc. 5, 3 centimètres cubes, c'est-à-dire o gr. 005, o gr. 01, o gr. 015, o gr. 02, o gr. 025 et o gr. 03 d'Isobromyl.

La dose mortelle est de o gr. 02 d'Isobromyl pour une souris de 20 grammes, par conséquent, rapportée au kilog d'animal on obtient la mort à partir de 1 gramme par kilog.

Chez le lapin, pour les faibles doses, nous avons pratiqué l'injection intrapéritonéale d'une solution d'Isobromyl à 1 o/o dans l'huile ; pour les doses

plus fortes, ne pouvant pas injecter l'énorme quantité de liquide qui aurait été nécessaire pour dissoudre 2 et même 3 grammes de ce médicament, nous avons mis l'Isobromyl en suspension dans l'huile et avons introduit ce mélange dans l'estomac à l'aide de la sonde œsophagienne. Par ce procédé, les lapins ont reçu : 1° en injections intrapéritonéales 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 30 ; 2° par ingestion 0 gr. 10, 0 gr. 25, 0 gr. 30, 0 gr. 50, 1 gramme, 2 grammes. La dose mortelle est de 2 grammes pour un lapin de 2 kgs. Si nous rapportons cette dose au kilog d'animal, nous voyons qu'elle est exactement la même que celle pour la souris, savoir : 1 gramme d'Isobromyl par kilog d'animal. Ce chiffre met de la façon la plus nette en évidence la très faible toxicité du médicament.

EXPÉRIENCES SUR LES SOURIS

Injection de 0 cmc. 5 d'Isobromyl en solution à 1 0/0 (0 gr. 005).

Cinq minutes après : l'animal court dans sa cage, ne donne pas d'autres signes d'agitation si ce n'est de se lécher au niveau de la piqûre.

Dix minutes après : les mouvements de l'animal sont nettement plus lents.

Quinze minutes après : l'animal reste en boule sans bouger.

Vingt-cinq minutes après : la souris commence à remuer, à se déplacer dans le bocal mais avec des mouvements lents.

Une heure après : l'état est toujours le même.

Deux heures après : la souris est revenue à l'état normal, remue dans sa cage sans que toutefois on note l'agitation toujours plus vive que présentent d'habitude ces animaux au commencement de la nuit (il est 9 heures du soir).

Injection de 0 cmc. 5 d'Isobromyl en solution à 1 0/0 (0 gr. 005)

Cinq minutes après : la souris se met en boule en restant immobile dans sa cage.

Dix minutes après : aucun mouvement, l'animal reste dans un état de stupeur très nette, présentant de temps en temps une petite secousse convulsive qui donne l'impression d'efforts de vomissements. La respiration paraît normale, un peu plus profonde cependant.

Vingt minutes après : l'état est toujours le même, l'animal est immobile pour :

Quarante-cinq minutes après : commencer à marcher quoique assez lentement et ce, seulement en raison d'une excitation, telle qu'un pincement par exemple.

Une heure après : la situation est en tous points semblable.

Une heure et demie après : la souris commence à être nettement plus mobile pour se déplacer avec des mouvements assez vifs dans le bocal.

Deux heures après : l'animal est à peu près normal.

Le lendemain et les jours suivants, cette souris semble parfaitement saine.

Injection de 1 centimètre cube de solution huileuse à 1 0/0 (0 gr. 01 d'Isobromyl)

Dans les premières minutes, le tableau est le même que dans les expériences précédentes.

Cinq minutes après : la souris se met en boule pour présenter :

Dix minutes après : au cours d'une immobilité presque parfaite des secousses espacées qui donnent également l'impression d'efforts de vomissement.

Vingt minutes après : toujours en boule, l'animal est dans

une immobilité à peu près parfaite avec une respiration nettement plus profonde.

Une heure après : les premiers mouvements de translation apparaissent, ceux-ci se font toujours avec une extrême lenteur et avec une légère parésie du train postérieur.

Trois heures après : sans avoir repris sa mobilité normale, la souris se déplace à l'intérieur du bocal.

Le lendemain matin, l'animal est dans un état parfait qui se maintient tous les jours suivants.

Injection de 1 centimètre cube de solution huileuse à 1 o/o (0 gr. 01 d'Isobromyl)

Les phénomènes sont exactement les mêmes que ceux décrits dans l'expérience précédente.

Injection de 1 cmc. 5 d'Isobromyl à 1 o/o (0 gr. 015)

5 minutes après : l'animal est en boule et sans mouvements.

10 minutes après : on observe les mêmes secousses convulsives décrites précédemment, mais l'animal marche un petit peu cependant en titubant.

La fréquence des mouvements respiratoires ne semble pas avoir varié, mais leur amplitude paraît nettement augmentée.

20 minutes après : l'animal, toujours en boule, ne bouge que pour répondre aux excitations. Lorsque celles-ci sont vives et répétées, l'animal tend à avancer, mais il perd l'équilibre à chaque instant, présente de l'incoordination des mouvements avec de la parésie du train postérieur.

30 minutes après : la perte de l'équilibre est plus grande encore ; l'animal, sous l'influence des excitations, cherche à avancer, mais il tombe successivement sur un côté puis sur l'autre en présentant de temps à autre des mouvements de rotation autour de son axe longitudinal. Ces phénomènes restent les mêmes jusqu'à :

1 h. 20 : où une partie de la mobilité semble être recouvrée sans que, cependant, les troubles de l'équilibre aient disparu. Ce n'est que :

2 h. 1/2 après : que la marche coordonnée réapparaît ; à ce moment, cette marche est spontanée, mais elle est beaucoup plus lente qu'à l'état normal.

3 heures après : les mouvements sont nettement plus vifs.

Le lendemain matin état normal, et santé parfaite les jours qui suivent.

Injection de 1 cmc. 5 d'Isobromyl à 1 o/o (0 gr. 015)

L'observation de cet animal est, en tous points, identique à celle de l'animal précédent. Mêmes observations, et du côté de l'augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires, et du côté des troubles de l'équilibre avec rotation autour de l'axe longitudinal.

Injection de 2 cmc. d'Isobromyl (0 gr. 02 d'Isobromyl)

3 minutes après : l'animal est déjà en boule et immobile.

5 minutes après : lorsqu'on l'incite à bouger, il tombe et présente déjà les mouvements de rotation autour de son axe longitudinal. Il fait des efforts de vomissement et présente déjà une parésie très nette du train postérieur.

10 minutes après : on observe des secouses épileptoïdes avec une agitation et des mouvements cloniques qui sont plus intenses au membre antérieur. Très rapidement s'installe une contracture tétanique en opisthotonos ; cette contracture ne dure que deux minutes puis se relâche. L'animal restant cependant couché sur le flanc, ne réagissant plus du tout aux excitations, à ce moment on observe une coloration rouge plus intense des oreilles, du museau et des pattes semblant mettre en évidence une vaso-dilatation des vaisseaux périphériques.

20 minutes après : l'animal, toujours inerte, semblant dormir, présente une respiration très régulière, quoique très ralentie.

30 minutes après : l'immobilité est toujours complète, la souris ne présentant plus que des respirations rares et superficielles.

1 heure après : l'état est toujours le même, la souris est déjà nettement refroidie.

2 heures après : l'animal semble être dans le coma, état qui est toujours le même jusqu'au moment où nous quittons le laboratoire.

Le lendemain matin : l'animal est toujours vivant quoique donnant, à la main, l'impression d'un refroidissement considérable. La respiration est très faible et l'animal meurt dans la matinée, vingt heures après l'injection.

Injection de 2 centimètres cubes d'Isobromyl
(0 gr 02 d'Isobromyl)

Les phénomènes observés dans cette expérience sont exactement les mêmes que ceux relatés dans le protocole précé-

dent, y compris la vaso-dilatation des oreilles, du museau et des pattes.

L'hypothermie est déjà très nette.

1 heure après : et l'animal meurt 1 heure après.

Injection de 2 cmc. 5 d'Isobromyl (0 gr. 025)

Dans les premières minutes qui suivent l'injection, la parésie est déjà nette surtout au train postérieur, mais, après un état de stupeur, l'animal au bout de :

10 minutes après : commence à tourner autour de son axe, donnant l'impression de l'ivresse.

20 minutes après : apparaît la crise convulsive avec des mouvements toniques et cloniques.

30 minutes après : la souris, complètement immobile, est couchée sur le flanc avec un ralentissement considérable de la respiration et réagissant à peine aux excitations même violentes.

La respiration se ralentit de plus en plus pour devenir très rare au bout de :

1 h. 30 après : moment auquel l'hypothermie est extrêmement nette. L'animal reste dans le même état toute la soirée, on le retrouve vivant le lendemain matin, quoique dans un état comateux ; la température appréciée à la main, paraît celle d'un cadavre. L'animal ne meurt qu'à la fin de la matinée c'est-à-dire vingt heures après l'injection.

Injection de 3 centimètres cubes d'Isobromyl
(0 gr. 03 d'Isobromyl)

Les phénomènes toxiques sont les mêmes que dans les expériences précédentes où nous avons déjà injecté des

doses mortelles. L'équilibre est complètement perdu, au bout de :

10 minutes après : les mouvements de rotation autour de l'axe longitudinal apparaissent dès ce moment. La respiration diminue de fréquence au bout de :

20 minutes après : et l'animal, au bout de :

45 minutes après : est en état de résolution musculaire complète. La respiration est encore très rare et irrégulière comme précédemment.

Cet état persiste vraisemblablement pendant toute la nuit puisque nous retrouvons le lendemain matin l'animal complètement froid, mais encore vivant, qui ne meurt, toujours de la même façon que vingt-quatre heures après l'injection.

Injection de 3 centimètres cubes d'Isobromyl
(0 gr. 03 d'Isobromyl)

Cette souris présente le même tableau que la précédente avec, cependant, une accélération nette des phénomènes toxiques qui la conduisent à la mort en deux heures.

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS

Injections intrapéritonéales

Un lapin de 2 kgr. 950 reçoit en injection intrapéritonéale 0 gr. 10 d'Isobromyl en solution huileuse.

Avant l'injection, la respiration est à 136, la température à 39°1.

1/2 heure après : l'animal reste immobile, sa respiration est à 120, la température à 38°9.

2 heures après ; l'immobilité reste toujours complète, la respiration est à 132 et la température à 38°9.

Un lapin de 2 kgr. 600 reçoit en injection péritonéale 0 gr. 10 d'Isobromyl en solution huileuse.

On observe pendant deux heures de l'immobilité cependant que la respiration qui était, avant l'injection de 200 à la minute, est tombée à 148 en présentant une augmentation d'amplitude. La température, à 38°9 au début, est actuellement à 38°2.

Lapin de 2 kilogrammes, reçoit en injection intrapéritonéale 0 gr. 20 d'Isobromyl en solution huileuse.

Aucune modification du côté de la pression artérielle. La respiration est légèrement ralentie. L'animal qui se débattait avant l'injection, reste ensuite complètement immobile.

Lapin de 2 kilogrammes reçoit en injection intrapéritonéale 0 gr. 30 d'Isobromyl en solution huileuse.

Aucun phénomène appréciable du côté de la pression artérielle (Tracé pl. II). La respiration est légèrement ralentie en augmentant d'amplitude.

Cet animal, comme les précédents, ne présente aucune lésion dans les jours qui suivent.

Ingestion

Lapin de 2 kgr. 940.

Ingestion de 0 gr. 10 d'Isobromyl dans l'huile.

La température reste constante, ne présentant qu'une légère chute.

1 heure après : la respiration ralentit légèrement, augmente également d'amplitude (graphique p. 22).

Lapin de 1 kgr. 430.

Ingestion de 0 gr. 25 d'Isobromyl dans l'huile.

Pendant les trois heures qu'ont duré l'observation, la température passe de 38°6, à 38°1 ayant présenté un minimum de 37°5.

2 heures après : c'est à ce moment que l'animal a commencé à s'immobiliser, présentant un état de stupeur qui l'a conduit au sommeil complet accompagné de ronflements au bout de

1 h. 1/4 après (graphique p. 22).

Lapin de 2 kgr. 950.

Ingestion de 0 gr. 30 d'Isobromyl dans l'huile.

Même action hypnotique, pas d'influence appréciable sur

la pression artérielle; la respiration est ralentie, et, à certains moments, légèrement irrégulière (tracé planche II).

Lapin de 1 kgr. 620.

Température : 38°6. Respiration : 105.

Ingestion de 0 gr. 50 d'Isobromyl dans l'huile.

5 minutes après: l'immobilité du lapin est à peu près complète, au bout de

15 minutes après : il est dans un état de stupeur réelle sans présenter cependant de sommeil vrai. Il ne peut se tenir sur ses pattes lorsqu'on essaye de le faire avancer.

1 heure après : l'animal est encore immobile, il cherche à se déplacer lorsqu'on l'excite, le train postérieur tombe alors tantôt d'un côté tantôt d'un autre. En dehors des excitations, l'animal reste au repos couché sur le ventre sans que ses pattes le portent. Ce n'est que

2 heures après : que l'animal recommence à devenir plus mobile présentant cependant encore un abrutissement très net qui dure encore

3 heures après : moment auquel nous quittons le laboratoire.

Le lendemain, l'animal est dans un état normal.

Lapin de 1 kgr. 900.

Température 39 degrés. Respiration 86.

Ingestion de 0 gr. 50 d'Isobromyl dans l'huile.

L'observation est à peu près identique à la précédente. La courbe de la température et du nombre des respirations se trouve page 23.

Lapin de 1 kgr. 990.

Ingestion de 1 gramme d'Isobromyl dans l'huile.

Température : 38°6. Respiration : 136.

10 minutes après : l'animal, immobile depuis quelques instants déjà, saute pour

1/4 d'heure après : rester couché sur le côté complètement inerte. Il dort en ronflant, cependant que ses yeux sont restés grands ouverts. Il ne réagit à aucune excitation mécanique. La respiration qui a diminué de fréquence est profonde, calme et régulière ; ce sommeil dure pendant deux heures ; c'est à ce moment seulement qu'il commence à réagir lorsqu'on le secoue. Il ne se réveille que deux heures et demie après, tentant de se mettre debout sur ses pattes qui ne peuvent encore le supporter.

4 heures après : l'état d'abrutissement persiste avec une légère parésie des membres.

L'animal, normal le lendemain matin, reste en bon état.

La courbe de la température et du nombre des respirations se trouve page 23.

Lapin de 2 kgr. 530.

Ingestion de 1 gramme d'Isobromyl dans l'huile.

L'observation est identique à la précédente, nous avons pris la pression artérielle et enregistré la respiration ; la pression artérielle n'a subi aucune variation tandis que la respiration, diminuant de fréquence, a augmenté de profondeur.

Lapin de 2 kgr. 150.

Ingestion de 2 grammes d'Isobromyl dans l'huile.

10 minutes après : le sommeil est profond, l'animal ronfle avec une respiration régulière et profonde, la résolution musculaire est complète et ce sommeil persiste pendant

7 heures après.

Le lendemain matin, l'animal est normal, vif dans sa cage, mais a perdu 300 grammes de son poids qu'il a repris dans les jours suivants.

La température, au cours de l'expérience, est tombée de 39°6, à 36 degrés (graphique p. 24).

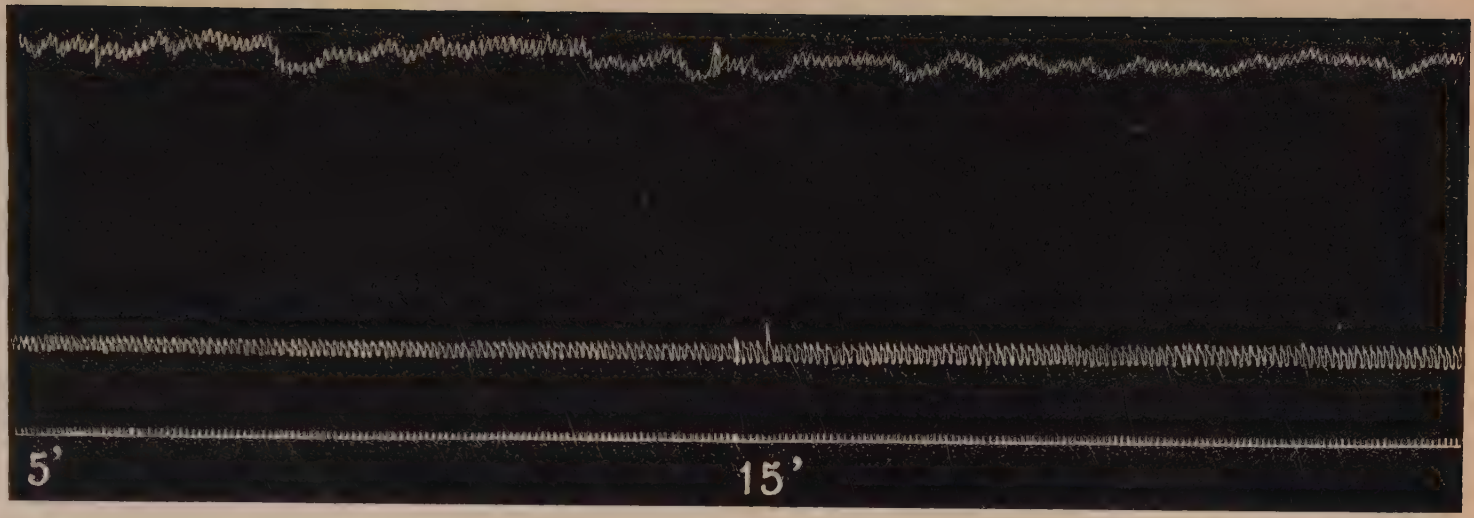
Lapin de 1 kgr. 850.

Ingestion de 2 grammes d'Isobromyl dans l'huile.

Dès la fin de l'ingestion à la sonde, l'animal tombe dans le sommeil le plus profond dont il ne sort pas. Il meurt en effet.

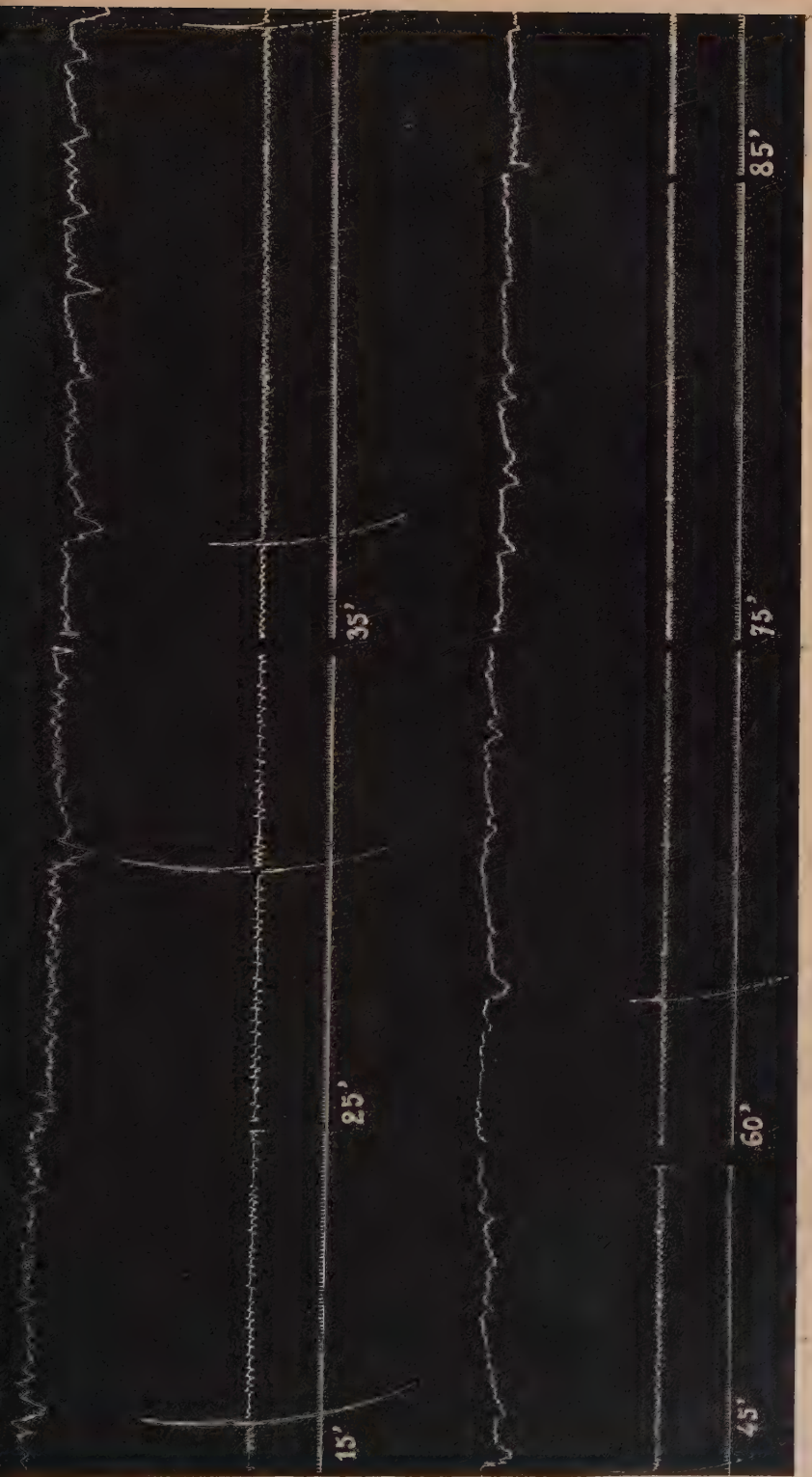
2 heures après : avec une température qui, étant de 38°9 au début, était de 35°6.

1 h. 45. La courbe de température se trouve p. 24.



Action de l'Isobromyl sur la respiration et la pression artérielle.
Lapin de 2 kgs ayant reçu une injection I. P. de 0 gr. 30 d'Isobromyl en solution huileuse à 1 0/0.
Tracés pris 5 minutes et 15 minutes après l'injection.

Lapin de 2 k. 950 ayant ingéré 0 gr. 30 d'Isobromyl en suspension dans l'huile.
Tracés pris 15, 25, 35, 45, 60, 75, 85 minutes après l'ingestion.



Action de l'Isobromyl sur la respiration et la respiration artérielle.
Lapin de 2 k. 950 ayant ingéré 0 gr. 30 d'Isobromyl en suspension dans l'huile.
Tracés pris 15, 25, 35, 45, 60, 75, 85 minutes après l'ingestion.

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

Nous avons vu plus haut les qualités du sommeil provoqué et chez les animaux et chez l'homme par l'Isobromyl. Cet hypnotique a déjà été employé avec succès dans les insomnies causées par les simples états nerveux et ceux concomittants à toute une série de maladies.

Nous ne nous proposons point de reporter ici la série complète des observations cliniques faites avec monobromisovalérylurée, nous nous contenterons de rapporter un certain nombre de cas mettant pour ainsi dire en évidence les têtes des chapitres cliniques dans lesquels l'Isobromyl donne toute satisfaction.

Insomnies nerveuses

V. d. Velden et Krieger ont été les premiers à utiliser ce médicament dans les insomnies légères d'origine nerveuse ; ils ont obtenus un sommeil tranquille commençant cinq à vingt-cinq minutes après son administration et durant trois à cinq heures, exactement comme nous l'avons vu au chapitre physiologique. Ces auteurs font remarquer que les

doses de o gr,3o à o gr,6o qu'ils employaient provoquent les mêmes effets que les doses supérieures ; aussi conseillent-ils de ne pas les dépasser, et de les renouveler au besoin au cas où le sommeil obtenu ne serait pas assez persistant.

C'est également dans les cas d'insomnies dues à la surexcitation nerveuse que Josephson a fait usage de la monobromisovalérylurée ; il a obtenu d'excellents résultats. C'est encore avec le même succès qu'il a été employé par Cassebeer dans les formes bénignes des maladies nerveuses, dans la privation de sommeil due aux soucis et au surmenage ; par Porter qui conseille de l'administrer, de même que les autres hypnotiques et les préparations bromées, par petites doses répétées. D'après ce dernier auteur, on en retirerait ainsi les meilleurs résultats.

D'une façon générale, grâce à son pouvoir sédatif, l'αmonobromisolérylurée a bien réussi chaque fois que l'insomnie qu'il s'agissait de combattre avait pour cause une hyperexcitabilité du système nerveux ; que cette dernière soit due simplement à la fatigue physique, comme c'est le cas dans les observations de Heusler ; a des excès d'alcool et de tabac comme l'ont rapporté Cassebeer, Lustwerk et Grendi ; ou à des affections comme la maladie de Basedow où Heusler et Zacharias ont vu le sommeil réapparaître par l'administration de ce médicament. Il en a été de même contre les insomnies dues à l'excitabilité anormale qui suit les maladies infectieuses comme l'ont vu Gaspérini et Malan.

Lorsque c'est une douleur intense qui a fait perdre le sommeil au malade, on ne peut obtenir d'après Cassebeer des résultats aussi satisfaisants, bien que d'autres cliniciens, comme Nemerard, Beeck aient obtenu des succès dans des cas de névralgies sciatiques, de névralgies du plexus brachial: Dans ce dernier cas, Beeck avait affaire à une femme de soixante-dix-neuf ans chez laquelle il a administré o gr.6o, et il a constaté chez elle la disparition de son insomnie prolongée, et comme effet secondaire, une forte diminution de la glycosurie qu'elle présentait.

Hystérie, neurasthénie

Ce médicament a donné des résultats très satisfaisants dans les états psychiques. De nombreux auteurs ont utilisé l'αmonobromisovalérylurée dans l'hystérie et la neurasthénie, entre autres : Barabas, Remy, Lustwerk, Cassebeer, Renz. Ce dernier vante son action qui détermine un sommeil de quatre à cinq heures dans des cas de neurasthénie légère, dans lesquels il avait administré suivant les malades de o gr.3o à o gr.6o d'αmonobromisovalérylurée. Lustwerk rapporte que ses malades ont vu disparaître, après l'absorption de ce médicament, les troubles subjectifs tels que l'anxiété, les sentiments d'inquiétude auxquels ils étaient en proie depuis longtemps.

Deffge a obtenu aussi des succès tant comme hypnotique que comme calmant dans des cas légers

d'insomnie neurasthénique. Ses malades ont tous eu un sommeil très calme.

Psychiâtrie

Dans les états plus graves, dans la mélancolie avec dépression ou excitation, dans des cas relativement légers de manie, ou dans la démence sénile, la folie systématisée, il a été plus difficile d'obtenir les effets ordinaires de l'αmonobromisovalérylurée. Delitala a dû, en effet, dans ces états employer de 0 gr.60 à 1 gr.50, et le sommeil est survenu seulement un quart d'heure à une heure après l'administration du médicament, mais il a cependant duré de deux à cinq heures, comme d'habitude.

Dans d'autres états comme la folie épileptique, comme certains cas de démence sénile, le même auteur a observé des échecs, mais il n'avait pas eu plus de succès avec les autres médicaments qu'il avait employés, comme l'hyoxine, les opiacés, les bromures alcalins, ni avec des moyens physiques comme les bains chauds. Bellini a enregistré des succès dans des cas de folie circulaire, de manie aiguë, de mélancolie et de psychose neurasthénique, et c'est principalement dans ces dernières que l'αmonobromisovalérylurée s'est montrée efficace comme hypnotique et comme calmant. Cependant, même chez certains malades présentant du délire aigu, qui avaient été traités vainement par d'autres médica-

ments, il a obtenu avec celui-ci d'heureux effets.

En ce qui concerne la durée du sommeil dans les cas que nous venons de voir, Padovani a observé qu'elle dépendait plus du degré de gravité que des doses de l'hypnotique employé et il fait remarquer d'autre part qu'en outre du sommeil obtenu immédiatement et qui est dû à l'action hypnotique du médicament, il faut faire une place à part à la reproduction du sommeil après qu'on a interrompu son administration. C'est ce dernier sommeil, souvent observé après l'emploi de l'Isobromyl et dû à une action sédative sur le système nerveux, qui d'après l'auteur est le plus réconfortant.

Vieillards et cardiaques

Il était tout indiqué d'essayer l'αmonobromisovalérylurée chez les vieillards et dans les affections cardiaques en raison de sa faible toxicité et de son absence d'action fâcheuse sur l'appareil circulatoire. C'est ainsi que Josephsohn l'a employé chez des malades atteints de myocardites, Renz, Barabas, chez des cardiaques qui avaient de l'insuffisanee nitrale et de la dégénérescence du muscle cardiaque sans observer d'accidents même légers.

Malan qui l'a, lui aussi,utilisé, pense que les résultats obtenus sont d'autant meilleurs que l'affection cardiaque est mieux compensée.

L'αmonobromisovalérylurée réussit aussi bien

comme sédatif dans les cas de tachycardie nerveuse, de névrose du cœur et des vaisseaux, d'angine de poitrine (Schæfer).

Emploi chez les enfants

C'est encore par suite de son innocuité que l'Isobromyl peut être employé sans inconvénients chez les enfants par lesquels il est remarquablement toléré. On a utilisé l'αmonobromisovalérylurée comme hypnotique et comme sédatif.

C'est Runck qui le premier a fixé son emploi en l'administrant à des nourrissons qui présentaient de l'inquiétude, des insomnies survenues à la suite d'une pneumonie, de dyspepsie, de coqueluche, etc...; il leur donnait des doses de 1/3 à 1/4 de tablette (la tablette étant dosée à 0 gr. 30 du médicament). Il n'a jamais eu de troubles fâcheux, ni du côté du tube digestif, ni du côté des organes d'élimination.

Vecsey, Cattaneo, Ziehen et Mampell l'ont aussi préconisé dans tous les cas où on avait besoin d'un bon sédatif, et particulièrement dans la coqueluche, dans le spasme de la glotte chez les enfants rachitiques, ou chez les enfants physiquement débilités à la suite d'une difficile éruption dentaire et dans tous ces derniers cas, ces auteurs l'ont administré, associé, à l'huile de foie de morue et aux phosphates.

Cattaneo en traitant des convulsions et de l'épilepsie a vu un enfant de 14 mois supporter sans

inconvénients sérieux une dose de 1 gr. 5 par jour.

En l'employant comme sédatif à la suite d'une intervention chirurgicale, Baravalle a retiré de bon effets calmants chez les enfants avec une dose de 0 gr. 30 d'αmonobromisovalérylurée qu'il prescrivait le soir et qu'au besoin il continuait pendant quelques jours.

Des tentatives ont même été faites dans les traumatismes graves, la méningite, le tétanos, où on a obtenu une action sédative plus ou moins considérable.

En gynécolocie et en obstétrique

On a traité avec succès par l'αmonobromisovalérylurée les troubles nerveux qui surviennent à l'occasion de la ménopause et de la menstruation (Varaldo, Grendi, Lustwerk).

De même, certains auteurs, Varaldo en particulier, ont eu l'occasion d'administrer ce médicament pendant la grossesse, chez des femmes qui présentaient de la surexcitation psychique, et chez des primipares excitables qui craignaient les douleurs de l'accouchement. Ils ont obtenu l'effet désiré sans aucune suite fâcheuse ni chez la femme ni chez l'enfant.

En art dentaire

Hecker, puis Dietrich ont employé l'αmonobromisovalérylurée afin de calmer l'impressionnabilité de

certaines personnes et pour cela ils ont conseillé son administration 1/2 heure avant le traitement que doivent subir les patients.

Ils l'ont encore donné à la suite de séances de plombage de longue durée qui empêchaient le sommeil par les douleurs consécutives.

Enfin, ces auteurs ont essayé son emploi avant l'administration de chlorure ou de bromure d'éthyle, il aurait rendu la marche plus paisible.

D'ailleurs, en chirurgie, Malan avait conseillé de seconder par le moyen de l'αmonobromisovalérylurée la narcose chloroformique, mais il n'a pas recueilli assez d'observations à ce sujet pour se faire une opinion nette.

Mal de mer

En dehors des indications habituelles de l'Isobromyl que nous venons de passer en revue, ce médicament trouvera encore son application dans d'autres circonstances. Certains auteurs ont voulu essayer ses effets contre le mal de mer. Heinecke a vu disparaître rapidement après l'administration de ogr.30 à ogr. 45 d'αmonobromisovalérylurée les symptômes habituels du mal de mer : vertiges, nausées, vomissements, en combinant toutefois au médicament les précautions qu'on observe habituellement.

Perennon et Hoffmann ont confirmé ces conclusions. Et pour eux c'est surtout un moyen prophy-

lactique, aussi conseillent-ils d'y recourir le plus tôt possible et, chez les malades prédisposés, au début du voyage. Le médicament doit être pris à la dose variant de o gr. 30 à o gr. 60 avant le repas de midi, ou d'une façon générale le premier repas important de la journée, et autant le soir avant de se coucher. On obtient le plus souvent, d'après les observations de Perennon, dès le premier jour la cessation des troubles qui font le cortège habituel du mal de mer et un sommeil réparateur la première nuit. Le retour de l'appétit suit rapidement.

Sueurs nocturnes

Enfin, une dernière application de l'αmonobromisovalérylurée, préconisée spécialement par Runck, c'est son emploi contre les sueurs nocturnes. Cet auteur a recherché cette action nouvelle du médicament dans un très grand nombre de cas d'exagération de la sécrétion sudorale accompagnant la phtisie pulmonaire, la bronchite, la myocardite l'artériosclérose, le rhumatisme, la maladie de Basedow, le diabète, l'emphysème, la constipation habituelle, l'anémie, la ménopause, dans l'hyperhydrose idiopathique, etc... et, d'après lui, l'action antisudorale de l'αmonobromisomisovalérylurée « représente une propriété constante de ce précieux médicament. La dose qui convient le mieux est celle de og r. 60 que

l'on répétera dans les cas opiniâtres tous les soirs, ou a des intervalles de 3 à 5 heures ».

Il pense cependant que « dans les cas particulièrement difficiles, il gagne à être associé à un diurétique approprié ».

CONCLUSIONS

1. L'αmonobromisovalérylurée (Isobromyl) est doué de propriétés hypnotiques.

2. Les doses thérapeutiques usuelles sont de 30 à 60 centigrammes par vingt-quatre heures. Dans beaucoup de cas ces doses peuvent être largement dépassées.

3. Il provoque un sommeil qui débute de cinq à vingt-cinq minutes après l'ingestion et dure de trois à cinq heures.

4. Ce sommeil est calme avec une respiration profonde et régulière. Il n'y a pas d'action sur la pression artérielle.

Le réveil est normal et le malade ne se plaint jamais d'aucun des inconvénients tels que maux de tête, lourdeur dans les membres, si fréquemment déterminés par d'autres hypnotiques.

5. La toxicité de ce médicament est faible, la dose mortelle chez la souris et chez le lapin est de 1 gr. par kilo d'animal.

Les produits de désintégration à l'intérieur de l'organisme que l'on retrouve dans les urines sont dénués de toute toxicité.

6. La tolérance gastro-intestinale est parfaite, l'Isobromyl ne déterminant jamais de lésions sur les muqueuses.

7. L'élimination est rapide et ne donne jamais d'altération du parenchyme rénal.

8. Il n'y a point d'accoutumance.

9. Il peut être administré à toutes les catégories de malades, y compris les enfants et les vieillards.

Vu : le Président de thèse
CHAUFFARD

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Barabàs. — Orvosok Lapja, 1907, n° 42.

Baravalle. — La Pediatria, 1910, n° 12.

Beeck. — Allgemeine medizinische Zentralzeitung, 1911, n° 25.

Bellini. — Annali di freniatria e Scienze affine, 1908.

— Allgemeine medizinische Zentralzeitung, 1909, p. 136.

Cassebeer. — Merck's Archives, 1908, n° 4, p. 208.

Cattaneo. — Rassegna di pediatria, 1910, n° 10.

Cozzolino. — Gazetta degli ospedali e delle cliniche, 1908, n° 131.

Deffge. — Dissertation Rostock, 1908.

— Dissertation Rostock, 1910.

Delitala. — Il Morgagni, 1908, n° 11.

Dietrich. — Deutsche Zahnærztliche Zeitung, 1910, n° 4.

Erb. — Therapie der gegenwart, 1907, n° 6.

Eeckhout (*V. d.*). — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1907, t. LVII, p. 338.

Gasperini. — Gazetta degli ospedali e delle cliniche, 1908, n° 107.

Grendi. — Gazetta degli ospedali e delle cliniche, 1908, n° 95.

Hecker. — Dental Cosmos, 1909.

— Zentralblatt für die Gesamte Therapie, 1909, p. 557.

Heinecke. — Therapeutische Rundschau, 1909, n° 44.

Heusler. — New Albany medical Herald, septembre 1908.

Hoffmann. — Münchener medizinische Wochenschrift, 1908, n° 48.

Josephsohn. — Allgemeine medizinische Zentralzeitung, 1910, n° 5.

Kraus. — Wiener medizinische Zeitung, 1910, n° 42.

Krieger und Velden (*v. d.*). — Deutsche medizinische Wochenschrift, 1907, n° 6.

Leyden (*V.*). — Folia therapeutica, 1907, n° 3.

Lùstwerk. — Arztliche Rundschau, 1909, n° 1.

Malan, — Rassegna di therapia, 1908, n° 30.

Mampell. — Medizinische Klinik, 1908, p. 952.

Nemerad. — Allgemeine medizinische Zentralzeitung, 1908, p. 695.

Padovani. — Note e Rivista di Psichiatria, 1909, II, n° 3.

Perennon. — New-Yorker medizinische monatschrift, 1908, n° 2.

Porter. — Boston medical and Surgical Journal, juin 1908.

Rémy. — Thèse de Lille, 1908.

Renz. — California Journal of medecine, mai 1908.

— Deutsche medizinal zeitung, 1908, p. 968.

Runck. — Münchener medizinische Wochenschrift, 1907, n° 15.

— Berliner Klinische Wochenschrift, 1908, p. 1143.

Schæfer. — Fortschritte der Medizin, 1910, n° 23.

Sollmann-Hatcher. — Journal of the American Medical Association, 8 août 1908.

— Allgemeine medizinische Zentralzeitung, 1908, p. 582.

Spezia. — Gazetta medica di Lombardia, 1908, n° 13.

Varaldo. — Liguria medica, 1909, n° 5.

Zacharias. — Deutsche medizinal Zeitung, 1909, n° 63.

Ziehen. — Deutsche medizinische Wochenschrift, 1908, p. 581.

Imprimerie de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris. — 5115-21